

Władysław Grzeszczak¹, Jacek Sieradzki², Waldemar Karnafel³, Janusz Gumprecht¹, Leszek Czupryniak⁴, Małgorzata Szlachowska⁵, Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz⁶

¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

³Katedra i Klinika Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie

⁴Klinika Diabetologii i Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

⁵Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

⁶Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkiewicza w Poznaniu

Poprawa kontroli cukrzycy typu 2 — rola innowacji terapeutycznych na przykładzie inhibitorów DPP-IV

Improvement of the type 2 diabetes management
— role of the innovative therapies taking DPP-4 inhibitors as an example

STRESZCZENIE

Chorobowość cukrzycy typu 2 w Polsce oceniono na 1,6–3,7%. Około 90–95% wszystkich chorych na świecie stanowią pacjenci z cukrzycą typu 2, a prognozy na 2025 rok wskazują, że liczba chorych może sięgnąć 300 mln osób. Chorzy na cukrzycę są 3-krotnie częściej hospitalizowani niż osoby bez cukrzycy. Około 70–80% chorych na cukrzycę umiera wskutek powikłań sercowo-naczyniowych, co prowadzi do skrócenia życia o 4–10 lat. Całkowite bezpośrednie koszty medyczne cukrzycy typu 2 w Polsce w 2002 roku oszacowano na 2,6 mld zł, co stanowiło 8% wydatków poniesionych na opiekę zdrowotną. Epidemia cukrzycy typu 2 uzasadnia umieszczenie profilaktyki i leczenia cukrzycy wśród priorytetów polityki zdrowotnej. W Polsce pacjenci mają ograniczony dostęp do nowoczesnych terapii i procedur stosowanych w leczeniu cukrzycy. Cele leczenia cukrzycy określone przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) mogą być realizowane tylko na podstawie wykorzy-

stania wszystkich dostępnych metod terapeutycznych, w tym innowacyjnych. Ze względu na naturalny przebieg choroby uzyskanie oraz utrzymanie optymalnej kontroli glikemii nadal pozostaje trudnym wyzwaniem. Mimo możliwości stosowania wielu doustnych leków i nowych schematów insulinoterapii, zwraca się uwagę na nowe klasy preparatów przeciwcukrzycowych, jak najbardziej zbliżonych w swym działaniu do fizjologicznego ideału. Inhibitory DPP-IV należą do najnowszych leków doustnych stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2, skutecznie obniżających glikemię, przy dobrej tolerancji, neutralnym wpływie na masę ciała oraz bardzo małym ryzyku wystąpienia hipoglikemii. Stanowią jedną z najbardziej atrakcyjnych metod poprawy kontroli cukrzycy typu 2, zwłaszcza w skojarzeniu z metforminą, dlatego znalazły swoje miejsce w zaleceniach klinicznych PTD na 2009 rok. Wyniki analiz farmakoekonomicznych wskazują również, że dołączenie inhibitora DPP-4 (sitagliptyny) do metforminy jest efektywną kosztowo opcją wobec stosowania pochodnych sulfonilomocznika, przy koszcie 6,7 tys. zł za jednostkę QALY. Nakłady na poprawę kontroli cukrzycy typu 2 przy zastosowaniu innowacyjnych leków mogą stanowić bardziej opłacalną strategię niż znacznie bardziej kosztowna terapia odległych powikłań. (*Diabet. Prakt.* 2009; 10, 1: 7–20)

Słowa kluczowe: cukrzyca, DPP-4, innowacja

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Władysław Grzeszczak
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrologii ŚUM
ul. 3 Maja 13/15, 41–800 Zabrze
tel.: (032) 271 25 11
Diabetologia Praktyczna 2009, tom 10, 1, 7–21
Copyright © 2009 Via Medica
Nadesłano: 04.02.2009 Przyjęto do druku: 19.02.2009

ABSTRACT

The prevalence of type 2 diabetes in Poland is estimated at 1.6–3.7%. Type 2 diabetes is diagnosed in about 90–95% of the cases worldwide. The prognosis alarms, that number of type 2 diabetes might reach even 300 million patients in the year 2025. Hospital admissions among diabetic patients exceed three folds admissions in non-diabetic patients. About 70–80% incidences of death in diabetic patients results from the cardio-vascular complications. These decrease life expectancy by 4–10 years. The total direct medical costs of type 2 diabetes in the year 2002 in Poland reached 2.6 billion PLN which constituted 8% of the total health care spending. The epidemic characteristic of the disease justify inclusion of the type 2 diabetes management in the health care policy priorities. The access of innovations in type 2 diabetes treatment in Poland is limited. The treatment goals determined by the Polish Society of Diabetology could only be executed with the use of all the available therapeutic options including also innovative drugs. The optimal glycaemic control and maintenance of effectiveness in type 2 diabetes patients still constitutes the main therapeutic concern. Despite the currently used oral anti-diabetics and increasing administration of novel insulin therapies, there is plenty of scope for improvement with the use of innovative drugs acting through the mechanism close to the physiological reactions. The DPP-4 inhibitors constitute new therapeutic class of oral anti-diabetics effective in terms of glycaemic control and well tolerated. Moreover, DPP-4 have neutral influence on the body weight and their use is associated with very low risk of hypoglycemia. Therefore DPP-4 give an opportunity to improve type 2 diabetes management, particularly in combination with metformine. As a result of their therapeutic added value, DPP-4 have been included into therapeutic guidelines of Polish Society of Diabetology issued in the year 2009. Results of the pharmacoeconomics evaluations, proved, that use of the DPP-4 (sitagliptine) as add on therapy to metformine is cost-effective as compare to sulfonylurea addition. The calculated cost per QALY amounted to 6.7 thousand PLN in Polish setting. The increase of funds on innovative anti-diabetic drugs could constitute more profitable strategy than much more costly treatment of the future complications related to type 2 diabetes. (Diabet. Prakt. 2009; 10, 1: 7–20)

Key words: diabetes, DPP-4, innovation

Cukrzyca jako choroba społeczna**Częstość występowania i zapadalność na cukrzycę w Polsce na tle krajów europejskich**

Cukrzyca jest chorobą społeczną, wymiennie obciążającą każdy system ochrony zdrowia, zarówno w krajach wysoko uprzemysłowionych, jak i rozwijających się. Ze względu na znaczną zapadalność, chorobowość oraz konsekwencje ekonomiczne cukrzyca jest przedmiotem wielu badań epidemiologicznych oraz analiz ekonomicznych.

Częstość występowania cukrzycy na świecie w 2000 roku oszacowano na 2,8% ogólnej populacji. W Polsce wartość tego wskaźnika oceniono na 1,6–3,7% [1]. Około 90–95% wszystkich chorych na cukrzycę na świecie stanowią pacjenci z cukrzycą typu 2 [2, 3].

Publikowane dane dotyczące rozwoju cukrzycy są niezwykle niepokojące. W 1995 roku liczbę chorych na cukrzycę na świecie szacowano na 135 milionów, natomiast prognozy na 2025 rok wskazują, że liczba chorych może osiągnąć nawet 300 milionów [4]. Najwyższa chorobowość z powodu cukrzycy dotyczy takich krajów, jak Indie, Chiny i Stany Zjednoczone. Prognozy wskazują, że w samych Stanach Zjednoczonych liczba chorych na cukrzycę wzrośnie w ciągu następnych 50 lat o 165%, osiągając 29 milionów [5].

Dostępne polskie dane również wskazują na istotne znaczenie cukrzycy z punktu widzenia zdrowia publicznego. Częstość cukrzycy typu 1 w Polsce wynosi obecnie około 9 przypadków na 100 000 osób, a na cukrzycę typu 2 — powyżej 200 przypadków na 100 000 osób [6]. Warto jednocześnie podkreślić, że w latach 1986–2000 odnotowano w Polsce blisko 2-krotny wzrost liczby przypadków zachorowań na cukrzycę typu 2 [7].

Porównawcze wskaźniki dotyczące szacunkowej liczby chorych w krajach Europy Środkowo-Wschodniej przedstawiono w tabeli 1 [4, 8].

Ryzyko wynikające ze wzrastającej zapadalności na cukrzycę typu 2 oraz częstość występowania jej powikłań

Cukrzyca jest chorobą, która łączy się ze znaczącym ryzykiem poważnych powikłań, najczęściej związanych z uszkodzeniem układu sercowo-naczyniowego i nerwowego. Około 70–80% chorych na cukrzycę umiera na skutek powikłań sercowo-naczyniowych. Pacjenci z cukrzycą są 10-krotnie bardziej narażeni na utratę wzroku niż osoby zdrowe. Powikłania cukrzycy powodują skrócenie życia średnio

Tabela 1. Szacunkowa liczba chorych na cukrzycę w przedziale wiekowym 20–79 lat w wybranych krajach Europy Środkowo-Wschodniej w latach 2003–2025

Kraj	2003			2025		
	Populacja (tys.)	Chorobowość (%)	Liczba chorych (tys.)	Populacja (tys.)	Chorobowość (%)	Liczba chorych (tys.)
Bulgaria	5894	10,0%	591,2	4871	11,6%	564,9
Czechy	7734	9,5%	734,9	7599	11,7%	887,4
Estonia	991	9,7%	96,3	814	11,0%	89,4
Węgry	7350	9,7%	711,4	6807	11,2%	761,7
Łotwa	1758	9,9%	173,6	1610	11,1%	178,2
Litwa	2648	9,4%	248,9	2626	10,8%	284,1
Polska	37 852	9,0%	2506,5	28 567	11,0%	3152,6
Rumunia	16 392	9,3%	1519,2	15 860	10,6%	1676,9
Słowacja	3903	8,7%	338,7	4127	10,7%	443,3
Suma	74 522	9,3%	6920,7	72 881	11,0%	8035,5

o 16–20 lat w przypadku osób z cukrzycą typu 1 i 4–10 lat w grupie chorych na cukrzycę typu 2.

Rozwój powikłań cukrzycy wiąże się z uszkodzeniami naczyń krwionośnych, które wywołuje długotrwały stan podwyższonego stężenia glukozy (glikemii) we krwi. W wielu badaniach wykazano zależność między stężeniem glukozy a występowaniem powikłań.

Najczęstsze powikłania cukrzycy dotyczą małych i dużych naczyń. Powikłania dotyczące małych naczyń krwionośnych to:

- retinopatia (uszkodzenie siatkówki należącej do częstszych przyczyn uszkodzenia wzroku; występuje u 90% chorych na cukrzycę typu 1 trwającą przez 20 lat);
- nefropatia (choroba nerek, która w wielu krajach, w tym również w Polsce, stanowi najczęstszą przyczynę schyłkowej niewydolności nerek, mogącej wymagać leczenia dializą lub przeszczepienia);
- neuropatie (uszkodzenia systemu nerwowego).

Powikłania dotyczące dużych naczyń krwionośnych to:

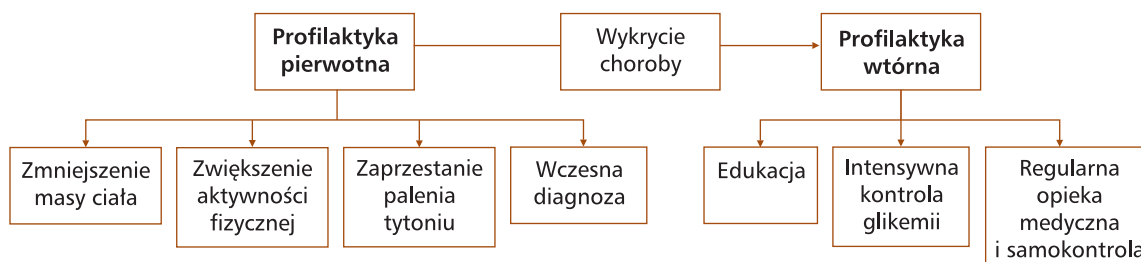
- choroba niedokrwienna serca — występuje 2-krotnie częściej u mężczyzn i 6-krotnie częściej u kobiet chorych na cukrzycę niż w pozostałej populacji;
- choroba naczyniowa mózgu;
- choroba naczyniowa kończyn dolnych — w skrajnych przypadkach może prowadzić do amputacji. Chorzy na cukrzycę są 20–25-krotnie bardziej narażeni na amputację kończyny z powodu choroby naczyń niż osoby zdrowe.

Późne powikłania powodują, że chorzy na cukrzycę są średnio 3-krotnie częściej hospitalizowani niż osoby bez cukrzycy. Prawdopodobieństwo zgonu w tej grupie pacjentów jest 3–4-krotnie wyższe wśród chorych na cukrzycę niż w populacji osób bez cukrzycy.

Powikłania cukrzycy występują w Polsce nieco częściej niż w uprzemysłowionych krajach Europy. Rozpowszechnienie powikłań w grupie chorych na cukrzycę typu 2 w Europie analizowano między innymi w ramach badań *Cost of Diabetes Type 2 in Europe* (CODE-2) [9] i *Cost of Diabetes Type 2 in Poland* (CODIP) [10]. Dzięki relatywnie jednolitej metodologii jest możliwe porównanie wyników w Polsce i w 8 uprzemysłowionych krajach Unii Europejskiej.

Profilaktyka i terapia cukrzycy typu 2 wobec aktualnych zaleceń terapeutycznych [11]

Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA, *American Diabetes Association*), Europejskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą (EASD, *European Association for the Study of Diabetes*) i Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) [11] odpowiednia profilaktyka i właściwe leczenie w wielu przypadkach mogą zapobiec wystąpieniu cukrzycy typu 2 lub je opóźnić, a także ograniczyć występowanie i progresję przewlekłych powikłań. Według Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF, *International Diabetes Federation*) redukcja występowania otyłości na świecie o 25% umożliwiłaby ograniczenie częstości cukrzycy o 2/3 przypadków.



Rycina 1. Profilaktyka pierwotna i wtórna cukrzycy

Osoby cechujące się podwyższonym ryzykiem rozwoju cukrzycy powinny mieć świadomość korzyści związanych z umiarkowanym zmniejszeniem masy ciała i regularną aktywnością fizyczną. Badanie przesiewowe, zgodnie z zaleceniami dla chorych na cukrzycę, powinno obejmować mężczyzn i kobiety w wieku powyżej 45 lat, zwłaszcza jeśli wartość wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) wynosi u nich co najmniej 25 kg/m² — są to osoby, u których ryzyko rozwoju stanów przedcukrzycowych jest podwyższone. Badanie przesiewowe należy przeprowadzić również u osób młodszych z wartościami BMI większymi lub równymi 25 kg/m², cechujących się innymi czynnikami ryzyka. U osób charakteryzujących się normoglikemią badanie należy powtarzać co 3 lata. Badanie przesiewowe powinno być częścią rutynowej wizyty lekarskiej. Zarówno oznaczenie glikemii na czczo, jak i wykonanie doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*; 75 g) mogą służyć rozpoznaniu cukrzycy. W przypadku podwyższonej wartości glikemii na czczo badanie należy powtórzyć innego dnia.

Postępowanie interwencyjne powinno dotyczyć pacjentów z rozpoznaniem stanu przedcukrzycowego [z upośledzoną tolerancją glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*) lub nieprawidłową glikemią na czczo (IFG, *impaired fasting glycaemia*)]. U tych osób zaleca się zmniejszenie masy ciała i zwiększenie aktywności fizycznej, a także obserwację pod kątem występowania innych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (np. palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe) oraz ich leczenie. Należy unikać leków o działaniu, które może powodować cukrzycę. Osoby obciążone wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 należy poddać odpowiedniej edukacji na temat zasad zdrowego stylu życia, a w razie potrzeby zastosować u nich farmakoterapię (metformina, akarboza) w celu zmniejszenia zagrożenia lub opóźnienia wystąpienia tej choroby. W Polsce dotychczas nie zarejestrowano żadnego preparatu przeciwcukrzycowego do stosowania w prewencji cukrzycy (ryc. 1).

Celem leczenia cukrzycy jest prawidłowa kontrola glikemii. Parametrem, jaki stosuje się w ocenie wyrównania cukrzycy, jest odsetek HbA_{1c}, czyli hemoglobiny glikowanej, która powstaje na skutek wpływu glukozy na cząsteczki hemoglobiny i odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi chorego w ciągu około 3 miesięcy poprzedzających badanie. Za nieprawidłowe uznaje się wartości HbA_{1c} powyżej 6%. Odsetek HbA_{1c} jest jednym ze wskaźników ryzyka powikłań, a jego obniżenie jest ważnym celem terapii.

W trwającym wiele lat brytyjskim badaniu *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) dotyczącym skuteczności intensywnej kontroli glikemii wykazano, że stosowana terapia powodująca obniżenie wartości HbA_{1c} o 1% prowadzi do zmniejszenia o 21% ryzyka zgonu z powodu cukrzycy i o 37% zagrożenia powikłaniami mikronaczyniowymi [12].

W badaniu *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) wykazano, że lepsza kontrola glikemii zapewnia zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań naczyniowych cukrzycy typu 1 o ponad połowę.

Leczenie chorych na cukrzycę należy rozpocząć od zmian w zachowaniach prozdrowotnych. Podstawowe zalecenia dietetyczne dla osób z cukrzycą to:

- unikanie węglowodanów prostych, do zupełnego wyeliminowania ich z diety;
- spożywanie częstych, lecz mało kalorycznych posiłków oraz stosowanie tak zwanych diet zdrowego człowieka.

Zalecenia dietetyczne mogą być różne dla chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2. W cukrzycy typu 2 dieta jest bardziej istotna niż w cukrzycy typu 1, gdyż jej podstawowym zadaniem jest nie tylko utrzymanie dobrej kontroli metabolicznej, ale także redukcja/utrzymanie masy ciała chorego. W związku z tym podstawowe znaczenie ma — poza minimalnymi zaleceniami wymienionymi wcześniej — ogólna kaloryczność diety, która powinna umożliwić pacjentowi powolną, ale systematyczną redukcję masy ciała. Umiarkowane zmniejszenie bilansu kalorycz-

nego (500–1000 kcal/d.) spowoduje stopniową utratę masy ciała (ok. 1 kg/tydz.).

Aktywność fizyczna — ze względu na wielokierunkowe korzyści — jest integralną częścią prawidłowego, kompleksowego postępowania w leczeniu cukrzycy. Początkowe zalecenia dotyczące aktywności fizycznej powinny być umiarkowane i uzależnione od możliwości wykonywania wysiłku przez pacjenta. W celu uzyskania optymalnego efektu aktywność fizyczna powinna być regularna, podejmowana przynajmniej co 2–3 dni, a najlepiej codziennie. Rozpoczynając intensywny wysiłek fizyczny, należy wykonywać trwające 5–10 minut ćwiczenia wstępne, a na zakończenie ćwiczenia uspokajające. Aktywność fizyczna może zwiększać ryzyko ostrej lub opóźnionej hipoglikemii. Alkohol może podwyższać ryzyko wystąpienia hipoglikemii po wysiłku. Należy zwracać uwagę na zapobieganie odwodnieniu organizmu w warunkach wysokiej temperatury otoczenia. Trzeba pamiętać o ryzyku uszkodzeń stóp podczas wysiłku, zwłaszcza przy współistniejącej neuropatii obwodowej i obniżeniu progu czucia bólu, pielęgnacji stóp oraz stosowaniu wygodnego obuwia. Najbardziej odpowiednią formą wysiłku w grupie chorych na cukrzycę typu 2 w podeszłym wieku i/lub z nadwagą jest szybki (do zadyszki) spacer, 3–5 razy w tygodniu (ok. 150 min tygodniowo).

Obniżenie hiperglikemii w wieloczynnikowym leczeniu cukrzycy typu 2 (oprócz terapii nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii, zmiany stylu życia, leczenia przeciwplatekowego itd.) ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu i hamowaniu postępu przewlekłych powikłań cukrzycy (makro- i mikronaczyniowych). Obniżanie hiperglikemii musi uwzględniać oba mechanizmy patogenetyczne cukrzycy typu 2, czyli insulinooporność i zaburzenie wydzielania insuliny. Leczenie cukrzycy typu 2 musi być progresywne i etapami dostosowane do postępującego charakteru schorzenia. Według zaleceń PTD terapię należy rozpocząć od modyfikacji stylu życia (redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej do 30–45 min/d.) plus metformina lub, wyjątkowo u osoby bez nadwagi, z zachowaną funkcją komórki beta — pochodne sulfonilomocznika. W dalszej kolejności należy rozważyć dołączenie do metforminy pochodnych sulfonilomocznika albo włączenie insuliny bazalnej (NPH lub analog długodziałający), względnie leków z grupy inkretynowej [agonista receptora peptydu glukagonopodobnego typu 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide-1*) lub inhibitor dipeptydylopeptydazy (DPP-IV)] lub glitazonu. Możliwe jest na tym etapie dołączenie trzeciego leku (pochodne sulfonilomocznika, glinidu, akarbozy — z utrzy-

maniem zasady stosowania leków o różnych mechanizmach działania) lub insuliny bazalnej.

Poprawa kontroli cukrzycy typu 2 jako priorytet polityki zdrowotnej w Polsce i na świecie

Inicjatywy podejmowane w celu osiągnięcia poprawy kontroli glikemii

Jak wiadomo, sytuację związaną z cukrzycą typu 2 można bez przesady określić jako pandemię. W związku z tym konieczne jest zastosowanie środków o charakterze zarówno globalnym, jak i lokalnym w celu opanowania tej sytuacji.

Historycznie rzecz biorąc, bardzo ważnym początkiem skoordynowanych działań krajów europejskich była słynna, ogłoszona w 1989 roku deklaracja St. Vincent [13], która podpisana przez przedstawicieli rządów oraz towarzystw diabetologicznych prawie wszystkich krajów europejskich, miała na celu wskazanie stopnia zagrożenia, określenie kierunków działania, a także wyznaczenie celów i zakresu leczenia. Deklarację tę zatwierdzono na zjeździe w Atenach (*Athens Confirmation*), niemniej, chociaż w 2009 roku przypada jej 20-lecie, wytyczone w niej cele nie zostały osiągnięte. Wyrazem dążenia do koordynacji postępowania i współpracy naukowców oraz polityków w zakresie walki z cukrzycą była zorganizowana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) konferencja w Lizbonie, podczas której wskazano na cukrzycę jako priorytet zdrowotny dla rządów europejskich. Podobne znaczenie miała zorganizowana w Wiedniu, w okresie prezydentury Austrii, konferencja z udziałem członków Parlamentu Europejskiego. Jednak najważniejszym dokumentem dotyczącym cukrzycy, przyjętym przez międzynarodową społeczność, była uchwalona 21 grudnia 2006 roku rezolucja Zgromadzenia Ogólnego Organizacji Narodów Zjednoczonych, która uznała cukrzycę za niezakaźną epidemiczną chorobę cechującą się wzrastającym ryzykiem dla społeczności międzynarodowej. Rezolucja ONZ, niemająca charakteru zalecenia dla rządów, jednak przyjęta jednogłośnie, stanowi ważne zobowiązanie dla osób kierujących lecnictwem w poszczególnych krajach. W tym kontekście cukrzyca jest dla decydentów międzynarodowym zobowiązaniem. W Polsce, jak wiadomo, takimi decydentami są Ministerstwo Zdrowia i Narodowy Fundusz Zdrowia; te dwie instytucje są zobowiązane do wypełniania zaleceń wynikających z opinii zarówno Parlamentu Europejskiego, jak i Organizacji Narodów Zjednoczonych.

Narodowy program walki z cukrzycą w Polsce

W 2006 roku Minister Zdrowia powołał w Polsce Narodowy Program Leczenia i Prewencji Cukrzycy, który objął pięć tematów:

- rejestr chorych na cukrzycę;
- ocenę jakości leczenia cukrzycy;
- prewencję cukrzycy;
- edukację w cukrzycy;
- udział lekarzy rodzinnych w programie cukrzycowym.

W związku z nikłym finansowaniem Programu (2006 r. — kwota 1 mln zł; 2007 r. — kwota 500 tys. zł; 2008 rok — kwota 380 tys. zł) prowadzi się jedynie program rejestru chorych na cukrzycę. Program ten do marca 2009 roku obejmie ponad 6000 rejestrów z całej Polski, co da już pewien pogląd na sytuację diabetologiczną w kraju. Konieczne jest jednak wprowadzenie pełnej rejestracji wszystkich chorych oraz uruchomienie pozostałych tematów Narodowego Programu Leczenia i Prewencji Cukrzycy. Z tym wiąże się jednak konieczność wielokrotnego zwiększenia nakładów na Program.

Znaczenie innowacyjnych leków doustnych w osiąganiu celów terapeutycznych u chorych na cukrzycę typu 2

Wyzwaniem dla polskiej diabetologii jest stałe niedofinansowanie. Kwoty finansowania programu cukrzycowego są kilkadziesiąt lub kilkaset razy niższe niż sumy przeznaczone na realizację podobnych programów kardiologicznych czy onkologicznych. Jest to sprzeczne ze wspomnianą rezolucją ONZ dającą priorytet zwalczaniu cukrzycy. Efektem niedofinansowania leczenia diabetologicznego w Polsce jest między innymi ograniczony dostęp osób z cukrzycą do nowoczesnych terapii i procedur stosowanych w leczeniu tej choroby. Ustalane i powszechnie rozpropagowane zalecenia PTD zakładają ambitne cele leczenia cukrzycy [11], które mogą być realizowane tylko na bazie wykorzystania nowoczesnych metod terapeutycznych, często nawet innowacyjnych. Przykładem takiego ograniczenia dostępu do sprawdzonych lub najnowszych metod leczniczych są finansowe ograniczenia (brak refundacji) takich leków, jak inhibitory DPP-IV, agoniści receptora GLP-1, glinidy czy długodziałające analogi insuliny, a także osprzęt do pomp insulinowych i w wielu wypadkach same pompy, jak również opatrunki stosowane w leczeniu stopy cukrzycowej. Leki należące do grupy DPP-IV istotnie poszerzają arsenał doustnych środków wykorzystywanych w cukrzycy, działając na fizjologiczny, a więc bezpieczny, tak

zwany układ inkretynowy. Ta grupa leków, wymieniona we wspólnych zaleceniach ADA i EASD, jest wolna od istotnych działań niepożądanych, nie powoduje wzrostu masy ciała, może być stosowana w leczeniu skojarzonym i stanowi wygodną formę terapii.

Chorzy na cukrzycę w Polsce powinni mieć dostęp do wszystkich metod terapii oferowanych na świecie w leczeniu diabetologicznym. Pozwoli to, dzięki stosowaniu w koniecznych przypadkach innowacyjnych leków, na poprawę wskaźników wyrównania cukrzycy, a przez to — na zapobieganie rozwojowi jej przewlekłych powikłań, a więc uniknięcie znacznych kosztów wynikających z niewystarczającej kontroli cukrzycy.

Znaczenie inhibitorów DPP-IV w terapii cukrzycy typu 2

Celem leczenia cukrzycy typu 2 jest dążenie do normalizacji wartości glikemii i, ostatecznie, zapobieganie wystąpieniu lub rozwojowi późnych powikłań naczyniowych, związanych z długotrwałym narażeniem tkanek na zbyt wysokie stężenia glukozy. Ze względu na naturalny przebieg choroby i stopniowe pogarszanie czynności komórek beta, uzyskanie, a następnie utrzymanie optymalnej kontroli glikemii pozostaje nadal trudnym wyzwaniem. W konsekwencji, mimo intensyfikacji terapii, większość chorych na cukrzycę cechuje się niedostatecznym wyrównaniem metabolicznym, określanym wartością HbA_{1c} [12–16]. Dlatego też, mimo możliwości stosowania wielu grup leków doustnych i dostępności licznych, nowych preparatów insuliny oraz schematów insulinoterapii, wciąż poszukuje się kolejnych, nowych klas leków przeciwcukrzycowych, jak najbardziej zbliżonych swym działaniem do ideału fizjologicznego [17–19].

Podstawą zainteresowania aktywnymi peptydami wydzielanymi przez błonę śluzową jelita i ich udziałem w metabolizmie glukozy stała się obserwacja, że spożycie pokarmu lub dojelitowa podaż glukozy prowadzi do istotnie silniejszego pobudzenia wydzielania insuliny przez komórki beta wysp trzustki, w porównaniu z podobnym obciążeniem energetycznym glukozą podaną dożylnie. Zjawisko to przyjęto określać jako efekt inkretynowy [20–22], który odgrywa kluczową rolę w regulacji metabolizmu glukozy u osób zdrowych i jest odpowiedzialny za 50–70% odpowiedzi insulinowej na posiłek.

U chorych na cukrzycę typu 2 wykazano natomiast istotną redukcję wielkości uwalniania insuliny po spożyciu posiłku. Zatem upośledzenie efektu inkretynowego może być istotnym czynnikiem uczestniczącym w patofizjologii cukrzycy typu 2.

Mediatorami efektu inkretynowego jest wiele peptydów wydzielanych przez błonę śluzową jelita, spośród których najbardziej istotną rolę w stymulowanej posiłkiem sekrecji insuliny odgrywają GLP-1 oraz peptyd żołądkowo-jelitowy (GIP, *glucose-dependent insulintropic peptide*), należące do rodziny białek glukagonowych (*glucagon peptide superfamily*) [20].

W badaniach dotyczących mechanizmu upośledzenia efektu inkretynowego u chorych na cukrzycę typu 2 wykazano, że wydzielanie GIP nie różni się w tej grupie, w porównaniu z osobami zdrowymi, natomiast wydzielanie GLP-1 jest znacząco zmniejszone. Efekt działania GLP-1 u chorych na cukrzycę jest zachowany, podczas gdy rezultat działania GIP jest znacznie upośledzony. I to właśnie fakt zachowania działania GLP-1 skłonił badaczy do próby jego zastosowania w terapii cukrzycy typu 2. Od lat trwają badania nad cząsteczkami, które mogą odgrywać istotną rolę w ograniczeniu progresji uszkodzenia komórek beta trzustki i działają poprzez nasilenie efektu inkretynowego. Dostępne dane kliniczne sugerują, że dwie nowe grupy leków, obejmujące agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitory DPP-IV, odgrywają taką właśnie rolę.

Natywny GLP-1 jest produktem genu glukagonu zlokalizowanego w obrębie chromosomu 2q36-2q37, wielkości 9.4 kb. Składa się on z 6 eksonów oraz 5 intronów, wykazując ekspresję w komórkach alfa trzustki oraz komórkach L błony śluzowej jelita.

Pierwotnym produktem translacji w obrębie jelita jest proglukagon, którego kodony 7–37 kodują GLP-1 [23, 24].

Po spożyciu posiłku komórki L, zlokalizowane głównie w obrębie jelita krętego i okrężnicy, wydzielają dwie formy GLP-1: GLP-1 (7–37) oraz GLP-1 (7–36). Obydwa wymienione peptydy są równoważne, wykazując identyczny okres półtrwania, aktywność biologiczną i oddziałując na ten sam receptor. Jednak to GLP-1 (7–36) jest odpowiedzialny za około 80% aktywności krążącego GLP-1 [25–27].

Całkowita immunoreaktywność osoczowa GLP-1 jest wypadkową stężeń aktywnego peptydu pełnej długości oraz nieaktywnych peptydów powstałych w następstwie odcięcia przez aminopeptydazę DPP-IV, od strony końca aminowego NH₂, dipeptydu His-Ala [28, 29].

Okres półtrwania GLP-1 ($T_{1/2}$) wynosi około 2 minuty po podaniu dożylnym oraz około 2 godziny po podaniu podskórnym, co w praktyce uniemożliwia zastosowanie natywnego GLP-1 w terapii cukrzycy typu 2. Produktem proteolitycznej degrada-

cji pod wpływem aminopeptydazy DPP-IV w pozycji 2 alaniny końca aminowego łańcucha aminokwasowego jest GLP-1 (9–36) lub GLP-1 (9–37). Metabolit GLP-1 (9–36) wywiera działanie antagonistyczne w stosunku do receptora GLP-1, a jego okres półtrwania ($T_{1/2}$) wynosi 4 minuty. Eliminacja zachodzi głównie drogą nerek [30]. Wyniki dostępnych badań wskazują jednoznacznie, że blokowanie działania GLP-1 prowadzi w konsekwencji do zaburzenia inkretynowego i pozainkretynowego oddziaływania GLP-1 na regulację metabolizmu glukozy [31, 32].

Szybka degradacja natywnego peptydu GLP-1 stała się podstawą poszukiwań sposobu wydłużenia okresu półtrwania cząsteczki, a tym samym — wydłużenia okresu efektywnego działania umożliwiającego zastosowanie GLP-1 w terapii cukrzycy typu 2. Jednym z efektów tych poszukiwań jest wprowadzenie do terapii niewrażliwych na działanie aminopeptydazy DPP-IV agonistów receptora GLP-1, drugim natomiast — zastosowanie inhibitorów DPP-IV (kluczowego enzymu w degradacji natywnego GLP-1).

Dipeptydylopeptydazę-IV odkryli przez Hopsu-Havu i Glenner w 1966 roku w homogenatach wątroby szczura [33]. Natywna, ludzka DPP-IV jest glikoproteiną będącą produktem genu zlokalizowanego na ramieniu długim chromosomu 2 (2q24.3), wielkości 70 kb. Składa się ona z 26 egzonów, a jej ekspresję w organizmie człowieka wykazano głównie w obrębie śródbłonna naczyniowego, ale także w krążącym osoczu [34, 35]. Dipeptydylopeptydazę-IV zalicza się do grupy proteaz serynowych, a jej rola polega na degradacji wielu krążących hormonów peptydowych i peptydów regulatorowych zawierających w łańcuchu aminokwasowym alaninę lub prolinę, zlokalizowane od strony końca aminowego NH₂ [36, 37], zwłaszcza rodziny białek glukagonu (GRH, *glucagon family*), chemokin, cytokin, neuropeptydów i endorfin. Poza czynnością enzymatyczną DPP-IV odgrywa jednak istotną rolę jako białko wiążące i kostymulujące. Wykazano bowiem, że DPP-IV jest identyczna z markerem powierzchniowym limfocytów T, określanym jako receptor CD-26, i uczestniczy w ich aktywacji [38–40]. Nie określono jednoznacznie, czy wysoce selektywne hamowanie aktywności katalitycznej DPP-IV może negatywnie wpływać na aktywność immunologiczną związaną z układem odpornościowym, ale w dostępnych badaniach nie wykazano dotychczas niekorzystnego wpływu preparatów stosowanych w terapii cukrzycy typu 2 na układ odpornościowy [35, 41–43].

Inhibitory dipeptydylopeptydazy-IV

Zastosowanie doustnych, wysoce selektywnych inhibitorów aminopeptydazy DPP-IV jest obiecującym mechanizmem mogącym prowadzić do przywrócenia prawidłowego efektu inkretynowego, a tym samym — korzystnego wpływu na zaburzenia gospodarki węglowodanowej u chorych na cukrzycę typu 2. Inhibitory DPP-IV hamują w selektywny sposób rozkład krążących hormonów peptydowych oraz peptydów regulatorowych przez natywną dipeptydylopeptydazę IV. Wzrasta zatem stężenie endogennych, bioaktywnych form GLP-1, a także innych peptydów jelitowych. W badaniach *in vitro* oraz *in vivo* zaobserwowano 2–3-krotny wzrost stężenia biologicznie aktywnego GLP-1 w okresie po spożyciu posiłku [44, 45]. Peptyd glukagonopodobny typu 1, poza nasileniem glukozozależnej stymulacji wydzielania endogennej insuliny oraz zwiększonej ekspresji genu insuliny, wpływa także na poprawę obwodowej insulinowrażliwości. Ponadto nasila się klirens metaboliczny glukozy, ale jest to prawdopodobnie efekt pośredni, wynikający z wpływu na insulinemię oraz wydzielanie glukagonu. Efektem powyższego działania jest obniżenie stężenia glukozy w surowicy krwi zarówno na czczo, jak i po obciążeniu posiłkiem. Skuteczność terapeutyczna, wyrażona stopniem redukcji wartości HbA_{1c} w monoterapii chorych na cukrzycę typu 2, wynosi 0,5–0,9% [19, 46]. Podobnie jak agonści receptora GLP-1, inhibitory DPP-IV wpływają na zachowanie masy komórek beta wysp trzustki poprzez pobudzenie proliferacji komórkowej i hamowanie apoptozy. Jednak w przeciwieństwie do nich, nie wpływają na zwolnienie opróżniania żołądkowego i zmniejszenie masy ciała [47–50], a częstość objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego nie różni się od obserwowanej w grupie otrzymującej placebo [41, 49–51]. Najprawdopodobniej jest to konsekwencja umiarkowanego i stabilnego wzrostu stężenia aktywnego GLP-1, obserwowanego przy stosowaniu inhibitorów DPP-IV, w porównaniu ze stężeniami stwierdzanymi podczas terapii agonistami receptora GLP-1.

Inhibitory DPP-IV należą do najnowszych leków doustnych stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2. W Stanach Zjednoczonych są one dostępne od stycznia 2007 roku, a w Polsce od połowy 2008 roku. Krótkie doświadczenie kliniczne dotyczące ich stosowania prawdopodobnie jest przyczyną tego, że w najnowszych zaleceniach EASD oraz ADA z października 2008 roku nie są one bezpośrednio wymienione w schemacie przedstawiającym podstawowy algorytm leczenia cukrzycy typu 2. W algorytmie

tym umieszczono jedynie hasło „agonści (receptora) GLP-1”, które w dodatku opatrzone komentarzem, że dotychczas uzyskane dane z badań klinicznych dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa tego rodzaju terapii są mniej liczne niż w przypadku stosowania metforminy, pochodnych sulfonilomocznika i insuliny [52].

Jeżeli pojęcie „agonistów (receptora) GLP-1” rozszerzyć na wszystkie leki, których działanie prowadzi — bezpośrednio lub pośrednio — do pobudzenia tego receptora, wówczas inhibitory DPP-IV mają swoje wyraźnie opisane miejsce w drabinie terapeutycznej cukrzycy. Należy podkreślić, że w tym schemacie leczenia agonistów receptora GLP-1 zaleca się do stosowania w połączeniu z metforminą, którą — również według najnowszego algorytmu leczenia — chory na cukrzycę powinien stosować niemal przez cały czas jej trwania.

W tekście wspólnych zaleceń EASD i ADA inhibitory DPP-IV przedstawiono jako preparaty o średniej sile działania. Opisuując szczegółowo tę grupę, autorzy podkreślają, że podstawowy mechanizm jej działania polega na wzmacnianiu aktywności hormonalnej inkretyn, to jest GLP-1 i GIP, co pośrednio prowadzi do zwiększenia zależnego od glukozy wydzielania insuliny i hamowania wydzielania glukagonu. We wspólnym stanowisku EASD i ADA wymienienia się następujące zalety gliptyn:

- neutralny wpływ na masę ciała;
- dobra tolerancja;
- niewywoływanie hipoglikemii przy możliwości obniżenia wartości HbA_{1c} o 0,6–0,9%.

Pewną obawę według autorów wspólnego stanowiska obu Towarzystw może budzić zależny od mechanizmu działania, potencjalny wpływ inhibitorów DPP-IV na układ immunologiczny; w niektórych badaniach stwierdzono zwiększoną częstość infekcji układu oddechowego [52]. Jednak w dostępnych badaniach nie wykazano dotychczas niekorzystnego wpływu inhibitorów DPP-4 na układ odpornościowy [35, 41–43].

Miejsce inhibitorów DPP-IV w terapii cukrzycy typu 2 na przykładzie sitagliptyny

W badaniach klinicznych oceniających skuteczność sitagliptyny w monoterapii stwierdzono, że jej skuteczność kliniczna, czyli możliwość redukcji HbA_{1c} , mieści się w przedziale 0,4–0,8% (średnio 0,5%) HbA_{1c} , a w terapii skojarzonej, najczęściej z metforminą, 0,3–1,0% (średnio 0,7%) HbA_{1c} [53, 54]. Zatem lek ten prawdopodobnie jest szczególnie korzystny w terapii skojarzonej z metforminą lub glitazonami (pioglitazonem), gdyż wówczas reduk-

cja HbA_{1c} może osiągać nawet 1%. Innymi słowy, stosowanie sitagliptyny w połączeniu z jedną z tych dwóch grup leków, a także w monoterapii, powodowało, że wyznaczony cel leczenia ($HbA_{1c} < 7\%$) osiągało 2–3-krotnie więcej chorych w porównaniu z osobami przyjmującymi placebo [55–57]. Potwierdzając znaczenie stosowania gliptyn w skojarzeniu z metforminą, Goldstein i wsp. wykazali, że dołączenie sitagliptyny w dawce 50 mg raz dziennie do metforminy w dawce 1000 mg 2 razy dziennie było ponad 2-krotnie bardziej skuteczne w obniżaniu wartości HbA_{1c} niż podawanie sitagliptyny w monoterapii w dawce 100 mg raz dziennie [58]. Wyniki te mogą szczególnie mocno wskazywać na korzystne działanie inhibitorów DPP-IV w skojarzeniu z metforminą. Skuteczność połączenia sitagliptyny 100 mg lub glipizydu 10 mg z metforminą jest niemal identyczna, przy czym dołączanie do glipizydu metforminy wiąże się z ponad 6-krotnym zwiększeniem ryzyka hipoglikemii w porównaniu z efektem włączenia sitagliptyny. Inną sytuacją, w której skuteczność inhibitorów DPP-IV jest szczególnie duża, jest rozpoczynanie terapii tymi preparatami u pacjentów z wysokimi wartościami HbA_{1c} . W przypadku HbA_{1c} powyżej 9% dołączenie do terapii cukrzycy sitagliptyny powoduje obniżenie wartości tego parametru o 1,7% [59], a w grupie chorych, u których cukrzyca jest szczególnie źle kontrolowana ($HbA_{1c} > 10\%$), inhibitory DPP-IV mogą obniżyć HbA_{1c} niemal do 7% [60]. Oznacza to, że grupą, która może odnieść szczególnie duże korzyści z przyjmowania gliptyn, są chorzy otyli, leczeni dotychczas metforminą, lecz źle wyrównani [59]. Nie można wykluczyć, że pewną rolę może tu odgrywać korzystny wpływ addytywny — z metforminą — na stężenie endogennej GLP-1 [61]. Wykazano bowiem, że stosowanie metforminy wiąże się z obniżeniem stężenia endogennej DPP-IV, co nie oznacza jednak, że metformina jest inhibitorem DPP-IV w takim znaczeniu, w jakim są nimi inhibitory DPP-IV, choć początkowo takie właśnie działanie jej przypisywano [62].

W skojarzeniu z dwoma lekami doustnymi (metformina i glimepiryd) skuteczność inhibitorów DPP-IV jest już mniejsza, co może wskazywać, że leki te najlepiej działają przy stosunkowo jeszcze dobrze zachowanej czynności wydzielniczej komórek beta i być może ich stosowanie powinno być zalecane na wcześniejszym etapie niż obecnie [63]. Niektórzy badacze uważają, że niebawem pojawią się dowody wskazujące, iż leki te, poprzez zwiększenie aktywności GLP-1 w organizmie, mogą przedłużać czynność komórek beta, a tym samym okres leczenia do-

ustnego. Jeżeli jednak skuteczność tej grupy okaże się wprost proporcjonalna do poziomu aktywności wydzielniczej komórek beta wysp Langerhansa, wówczas być może będzie należało przesunąć te leki w algorytmie do wcześniejszych etapów terapii cukrzycy.

Bardzo ważną i spójnie odnotowywaną we wszystkich badaniach cechą inhibitorów DPP-IV jest ich obojętny, a czasami nawet korzystny wpływ na masę ciała. Wykazano, że dołączenie sitagliptyny do metforminy może spowodować redukcję masy ciała o 1,5 kg w ciągu pół roku [59]. Interesującą cechą inhibitorów DPP-IV jest ich zdolność do zmniejszania glikemii zarówno na czczo (o średnio 20 mg/dl), jak i po posiłku [64].

W odniesieniu do najnowszych badań klinicznych (ACCORD, *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*; VADT, *Veterans Affairs Diabetes Trial*) analizujących wpływ poprawy kontroli metabolicznej cukrzycy na powikłania naczyniowe, fakt, że inhibitory DPP-IV obniżają wartość HbA_{1c} w stosunkowo powolnym tempie, jest pod każdym względem korzystny. W wielu badaniach stopniowa redukcja HbA_{1c} zachodziła przez cały czas badania (zwykle 24–52 tygodnie).

Sitagliptynę można stosować u osób charakteryzujących się klirensiem kreatyniny co najmniej 50 ml/min, bez konieczności zmiany dawki. Nie ma przeciwwskazań ani wskazań do zmniejszenia dawki w przypadku stosowania sitagliptyny u pacjentów z chorobami wątroby, w tym u osób z niewydolnością wątroby o łagodnym nasileniu.

Nie ma konieczności dostosowania dawek sitagliptyny u osób do 75. roku życia. Dane na temat stosowania leku u chorych w wieku ponad 75 lat są zbyt ubogie. Sitagliptyna nie jest wskazana u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia.

Sitagliptynę można stosować w skojarzeniu z metforminą oraz w połączeniu z agonistą receptora PPAR-gamma (tj. tiazolidynedionem), a także pochodnymi sulfonilomocznika (również jako 1 spośród 3 leków doustnych, np. w skojarzeniu z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika) [65].

Wnioski

Sitagliptyna charakteryzuje się:

- skutecznością zbliżoną do większości stosowanych leków doustnych (redukcja HbA_{1c} o 0,4–1,0%);
- szczególnie wysoką skutecznością w skojarzeniu z metforminą oraz u chorych z cechami dekompensacji metabolicznej, to jest z HbA_{1c} powyżej 9%;
- dobrą tolerancją (lepszą od większości leków doustnych);

- korzystnym wpływem na masę ciała;
- wygodnym schematem dawkowania — 1 tabletka raz dziennie.

Inne ważne cechy leku/metody to:

- bezpieczny profil farmakodynamiczny w odniesieniu do tempa korekty hiperglikemii (ACCORD, VADT);
- jest skuteczny w terapii skojarzonej w co najmniej takiej samej dawce jak w monoterapii;
- szczególnie korzystne jest prawdopodobnie skojarzenie sitagliptyny z metforminą (addycyjny wpływ na stężenie GLP-1?) oraz w leczeniu osób otyłych;
- nie można wykluczyć, że stosowanie preparatu przedłuży okres leczenia doustnego i odsunie w czasie konieczność insulinoterapii;
- nie są znane długoterminowe (> 2 lat) skuteczność i bezpieczeństwo leku.

Drugim zarejestrowanym w Polsce lekiem z grupy inhibitorów DPP-IV jest wildagliptyna (Galvus). Jej stosowanie jest możliwe jedynie w skojarzeniu z jednym lekiem doustnym:

- z metforminą — u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, mimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii;
- z pochodnymi sulfonilomocznika — u chorych, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, mimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki pochodnych sulfonilomocznika w monoterapii, oraz u których nie można stosować metforminy z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;
- z tiazolidynodionem — u osób, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana oraz u których można stosować tiazolidynodion [65].

Konieczność zwiększenia dostępności innowacyjnych leków doustnych stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 w Polsce

Miejsce inhibitorów DPP-IV w zaleceniach terapeutycznych dotyczących leczenia cukrzycy

Inhibitory DPP-IV stymulują wydzielanie insuliny w sposób zależny od glukozy, hamują wydzielanie glukagonu również w sposób zależny od glukozy, poprawiają funkcję komórek beta wysp trzustkowych i powodują przyrost masy komórek beta. Nie wpływają na masę ciała. Podaje się je w postaci doustnej, wiążą się z bardzo niskim ryzykiem hipoglikemii.

Leki te są wygodne w użyciu, a rozwijający się w wyniku ich stosowania wzrost stężenia GLP-1 zależy od spożycia posiłku. Mechanizmy działania inhibitora DPP-IV to:

- wzrost stężenia insuliny, zależny od obecności glukozy;
- obniżenie produkcji glukozy przez wątrobę;
- poprawa zużycia glukozy w tkankach obwodowych;
- uczucie sytości;
- ochronne działanie na komórki beta wysp trzustkowych. Inhibitory DPP-IV powodują obniżenie odsetka hemoglobiny glikowanej HbA_{1c} o 0,5–0,9%.

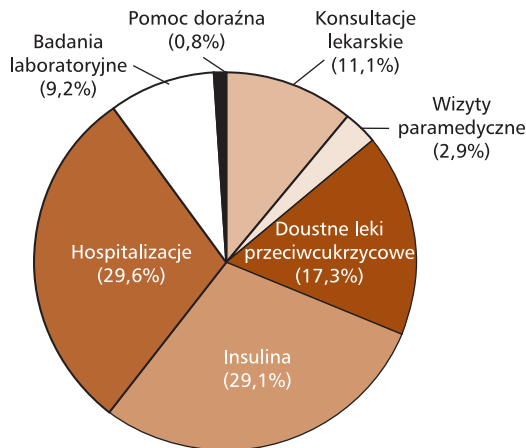
Sitagliptyna charakteryzuje się zbliżoną skutecznością do większości stosowanych doustnych leków przeciwcukrzycowych, lepszą tolerancją oraz korzystnym wpływem na masę ciała. Ma bezpieczny profil farmakodynamiczny w kontekście szybkiego obniżania się glikemii (ACCORD i VADT). Lek ten wykazuje dobrą skuteczność w terapii skojarzonej, jak również w monoterapii. Szczególnie korzystne może być jego skojarzenie z metforminą. Sitagliptyna wykazuje niezmienną długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo.

Prawdopodobnie w przyszłości sitagliptyna może mieć duże znaczenie w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2. Powoduje ona wiele różnych efektów metabolicznych, które wpływają na poprawę metabolizmu węglowodanów w tej grupie pacjentów. Sitagliptyna znalazła swoje miejsce również w zaleceniach klinicznych PTD na 2009 rok [11].

Cukrzyca typu 2 jako istotne obciążenie społeczne i ekonomiczne

Cukrzyca typu 2 jest chorobą powodującą znaczące następstwa ekonomiczne zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i w krajach europejskich, w tym również w Polsce. Wydatki na hospitalizację oraz leczenie farmakologiczne stanowią dominujące składowe medycznych kosztów bezpośrednich. Koszty pośrednie w cukrzycy typu 2 wiążą się przede wszystkim z wcześniejszym przejściem chorych na rentę lub emeryturę oraz z wydatkami ponoszonymi na opiekę nad pacjentami przez bliskich.

Udział kosztów pośrednich w przypadku cukrzycy typu 2 jest znacząco wyższy niż w innych schorzeniach przewlekłych, takich jak choroba niedokrwienna serca czy nadciśnienie tętnicze. Wydatki na leczenie powikłań cukrzycy, wynikające z niewłaściwej kontroli glikemii, wpływają na zwielokrotnienie całkowitych kosztów terapii. Nakłady na poprawę kontroli cukrzycy typu 2 przy zastosowaniu innowacyjnych leków prawdopodobnie są strategią bardziej



Rycina 2. Rozkład medycznych kosztów bezpośrednich leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce [10]

opłacalną niż znacznie bardziej kosztowne leczenie przewlekłych powikłań.

Koszty cukrzycy w Polsce [10, 65]

Koszty leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce oceniono w badaniu CODIP w 2002 roku. Badania te przeprowadzono na podstawie wskaźników rozpowszechnienia cukrzycy, opierając się na metodyce europejskiego badania CODE-2, tak aby zapewnić możliwość porównania wyników polskich z europejskimi [66].

Oszacowane roczne koszty całkowite związane z leczeniem cukrzycy typu 2 i jej powikłań w przeliczeniu na jednego chorego wyniosły 9227,20 zł, z czego koszty bezpośrednie stanowiły 26%, co odpowiada wartości 2429,95 zł na pacjenta na rok. Rozkład medycznych kosztów bezpośrednich przedstawiono na rycinie 2.

Szczególnego podkreślenia wymaga fakt, że w warunkach polskich udział nakładów pośrednich w całkowitych kosztach leczenia cukrzycy typu 2 sięga 74%, co odpowiada kwocie 6797,25 zł w przeliczeniu na pacjenta na rok. Tak wysokie koszty pośrednie były związane głównie z przechodzeniem pacjentów na rentę lub wcześniejszą emeryturę.

Podobnie jak w badaniu dotyczącym krajów europejskich, główne składowe medycznych kosztów bezpośrednich stanowiły nakłady na hospitalizacje i koszty leków przeciwcukrzycowych. Jednak udział leków w całkowitych bezpośrednich kosztach medycznych w badaniu CODIP [10] był znacznie większy niż w badaniu CODE-2 [9]. Wynika to z relatywnie wysokich kosztów leków w porównaniu z wyceną pozostałych usług medycznych, która jest znacznie niższa w Polsce niż w krajach europejskich.

Tym samym koszty medyczne bezpośrednie, poza wydatkami na leki, mogą być niedoszacowane. Również proporcja dotycząca poszczególnych składowych kosztów leczenia farmakologicznego przedstawia się w badaniu CODIP [10] nieco odmiennie niż w badaniu CODE [9]. Koszt preparatów insulinowych w warunkach polskich stanowi około 2/3 całkowitych wydatków na leki hipoglikemizujące. Różnice te wynikały z tego, że pacjenci w badaniu CODIP [10] byli ponad 2-krotnie częściej leczeni insuliną niż chorzy objęci badaniem CODE 2 [9].

W badaniu CODIP dokonano również ekstrapolacji kosztów indywidualnych na populację ogólną chorych na cukrzycę typu 2, na podstawie danych epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia choroby oraz informacji demograficznych na temat liczebności populacji. Całkowite bezpośrednie koszty medyczne cukrzycy typu 2 w Polsce oszacowano na 2,6 mld zł, co stanowiło w 2002 roku około 8% wszystkich wydatków poniesionych na opiekę zdrowotną w Polsce [10].

Według danych pochodzących z innego polskiego opracowania [64] koszty leczenia powikłań cukrzycy typu 2 poniesione przez płatnika publicznego w Polsce w 2002 roku wyniosły 435 mln zł. Wynik ten jednak nie uwzględnia kosztów bezpośrednich ponoszonych przez chorego ani wydatków pośrednich.

Kryteria oceny opłacalności innowacyjnych terapii doustnych w leczeniu cukrzycy typu 2 w warunkach polskich

Każdy budżet ochrony zdrowia jest ograniczony, a więc podejmuje się próby określenia maksymalnej ceny, jaką społeczeństwo czy też płatnik są gotowi zapłacić za uzyskanie określonej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu nowej technologii medycznej (leku) w porównaniu z wariantem alternatywnym.

Przykładem jest określenie ceny czy też akceptowalnego kosztu za jednostkę QALY (*Quality Adjusted Life Year*), czyli kosztu uzyskania 1 roku życia w pełnym zdrowiu QALY, dzięki zastosowaniu nowej technologii. Proponowanym podejściem do kalkulowania granicznej wartości społecznej gotowości do płacenia za jednostkę QALY jest odniesienie do wartości produktu krajowego (PKB) brutto *per capita*. Wartość graniczną określa się w tym przypadku jako 3-krotność rocznego PKB brutto *per capita* [67]. Według danych Banku Światowego PKB *per capita* obliczony na podstawie parytetu siły nabywczej wyniósł w Polsce w 2007 roku 15 881 USD [68].

Przyjmując tę wartość, granica opłacalności dla uzyskania 1 QALY wynosi w polskich warunkach około 47 643 USD (131 813 zł); średni kurs NBP 2007: 1 USD = 2,7667 zł [69]. Posługując się natomiast wartościami nominalnymi, będzie to odpowiednio 33 129 USD, co daje wartość 91 658 zł.

Na rynku polskim obecnie są dostępne dwa preparaty należące do grupy inhibitorów DPP-IV, których składnikiem aktywnym jest odpowiednio: sitagliptyna i wildagliptyna. Omawiając zagadnienia dotyczące opłacalności stosowania tej nowej grupy leków, posłużono się danymi pochodzącymi z polskiego Raportu Oceny Technologii Medycznych (HTA, *Health Technology Assessment*) [70] dla sitagliptyny oraz danymi z piśmiennictwa umożliwiającymi porównanie międzynarodowe [71].

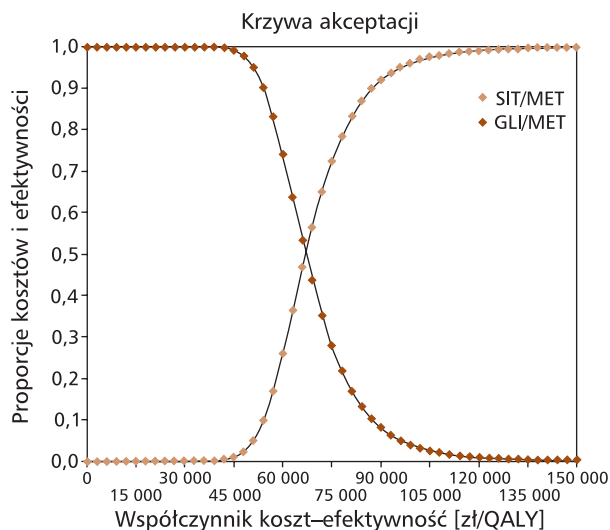
Jednym z elementów raportu HTA była analiza ekonomiczna stosowania sitagliptyny, w której oceniono efektywność kosztową terapii skojarzonej metformina/sitagliptyna, w porównaniu z leczeniem skojarzonym metforminą i pochodną sulfonilomocznika (glipizyd) u chorych na cukrzycę typu 2, u których leczenie metforminą w monoterapii nie zapewnia wystarczającej kontroli glikemii. Dane dotyczące skuteczności porównywanych interwencji pochodziły z randomizowanego badania [59].

Ze względu na złożony charakter przebiegu cukrzycy typu 2 oraz istotne różnice między porównywanymi strategiami (dotyczące częstości hipoglikemii oraz redukcji masy ciała) przeprowadzono analizę koszty–użyteczność (CUA, *cost-utility analysis*), na bazie skonstruowanego probabilistycznego modelu decyzyjnego w perspektywie roku. W analizie przyjęto poszerzoną perspektywę płatnika, obejmującą zarówno koszty płatnika publicznego, jak i chorego. W modelu uwzględniono następujące elementy:

- koszty bezpośrednie medyczne: leków, opieki ambulatoryjnej, diagnostyki i hospitalizacji z powodu powikłań cukrzycy, w tym leczenia ciężkich epizodów hipoglikemii;
- zmniejszenie użyteczności na skutek przyrostu masy ciała, epizodów hipoglikemii (i związane z nimi lęku przed hipoglikemią) oraz działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego.

Miarę efektywności w analizie wyrażono w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY), a wynik analizy — w postaci inkrementalnego współczynnika koszty–efektywność (ICER, *incremental cost-effectiveness ratio*) (ryc. 3).

W badaniu wykazano brak istotnych różnic między grupami w zakresie kontroli glikemii przy jednocześnie niższych odsetkach częstość występowania hipoglikemii oraz lepszej kontroli



Rycina 3. Oszacowanie współczynnika ICER dla porównania metformina/sitagliptyna vs. metformina/glipizyd

masy ciała w grupie otrzymującej sitagliptynę/metforminę. Skuteczność kontroli masy ciała i hipoglikemii, przełożona następnie na użyteczność stanu zdrowia, generowała inkrementalny efekt zdrowotny wyrażony zyskanymi latami życia skorygowanymi o jakość (QALY). Leczenie z zastosowaniem sitagliptyny/metforminy jest kosztowniejsze oraz bardziej skuteczne niż terapia skojarzona przy użyciu schematu glipizyd/metformina w okresie roku. Różnica kosztów wynosi 1901 złotych, a dodatkowy efekt — 0,028 QALY w przeliczeniu na 1 pacjenta. Wyniki w formie graficznej przedstawiono na rycinie 3.

Współczynnik koszt–efektywność (ICER) wynosi 67 027 zł/QALY, co oznacza, że w rocznej perspektywie koszt zyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (1 QALY) w przypadku leczenia z zastosowaniem glipizydu/metforminy terapią skojarzoną z użyciem sitagliptyny i metforminy wynosi 67 027 zł. Wyniki liczbowe przedstawiono w tabeli 2.

Jak podkreślają autorzy raportu HTA, ograniczeniem analizy jest krótki przedział czasowy (1 rok), zgodny z horyzontem badania randomizowanego stanowiącego źródło danych o skuteczności. Horyzont zgodny z dalszym przeżyciem pacjentów umożliwiłby pokazanie rozwoju powikłań cukrzycy w czasie i wyeksponowanie niezauważalnych w krótkim okresie różnic kosztów i efektów w poszczególnych grupach [69].

Dostępne są wyniki międzynarodowej, farmakoekonomicznej analizy modelowej dla sitagliptyny, obejmującej horyzont oparty na oczekiwanej długości życia i uwzględniającej długoterminowy wpływ leczenia na rozwój powikłań cukrzycy.

Tabela 2. Analiza koszty–użyteczność dotycząca zastosowania sitagliptyny w cukrzycy typu 2 — wyniki analizy podstawowej

	Metformina/ /sitagliptyna	Metformina/ /glipizyd	Różnica
Łączny koszt (zł)	3218,37	1317,76	1900,60
Efekt (QALY)	0,715	0,687	0,028
ICER (zł/QALY)	67 027		

ICER (*incremental cost-effectiveness ratio*) — współczynnik koszty–efektywność

Analizę przeprowadzono w sześciu krajach europejskich: Austrii, Finlandii, Portugalii, Wielkiej Brytanii, Hiszpanii i Szwecji. U chorych nieskutecznie leczonych metforminą w monoterapii alternatywę porównawczą dla zastosowania sitagliptyny stanowiło postępowanie zgodne ze schematem terapeutycznym najpowszechniejszym w krajach włączonych do analizy, obejmujące zastosowanie pochodnych sulfonilomocznika lub tiazolidynedionu.

Wyniki analizy wskazują, że dołączenie sitagliptyny do metforminy jest kosztowo efektywną alternatywą wobec stosowania pochodnych sulfonilomocznika, a w przypadku porównania z pochodnymi tiazolidynodionu może być alternatywą dominującą (*cost saving*), przynoszącą bezpośrednie oszczędności. Obliczono, że w przypadku zastosowania sitagliptyny zamiast pochodnych sulfonilomocznika dodatkowy efekt w przeliczeniu na chorego wyniósł w zależności od kraju 0,049–0,118 QALY przy dodatkowych kosztach na poziomie 339–1130 euro (1331–4437 zł) [70].

Podsumowanie

Leczenie cukrzycy i przeciwdziałanie skutkom jej rozpowszechnienia obecnie należą do najtrudniejszych problemów medycyny. Wyniki badań przeprowadzone w okresie ostatnich 5–7 lat wskazują, że w Polsce, w grupie osób dorosłych, co 5. osoba może być chora na cukrzycę. Pośrednim skutkiem tak dużej częstości tej choroby jest konieczność powszechnego stosowania nowych grup leków, które mają ułatwić i rozpowszechnić skuteczną terapię przeciwcukrzycową na poziomie populacyjnym. Inhibitory DPP-IV, leki działające w obrębie osi jelitowo-trzustkowej, należą obecnie do najbardziej interesujących metod poprawy leczenia cukrzycy typu 2, a jak wykazują analizy farmakoekonomiczne, są to także preparaty, których stosowanie z dużym prawdopodobieństwem przyniesie w dłuższym okresie znaczące oszczędności oraz zmniejszenie kosztów bezpośrednich i pośrednich cukrzycy.

PÍSMIENICTWO

- Greek A., King H., Gorlic G. i wsp. Global prevalence of diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047–1053.
- Alberti K.G.M.M., DeFronzo R.A., Zimmet P. (red.). *International textbook of diabetes mellitus*. John Wiley & Sons, New York 1995.
- Harris M.I. Undiagnosed NIDDM: clinical and public health issues. *Diabetes Care* 1993; 18: 642–652.
- King H., Aubert R.E., Herman W.H. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414–1431.
- Boyle J.P., Honeycutt A.A., Narayan K.M. i wsp. Projection of diabetes burden through 2050. *Diabetes Care* 2001; 24: 1936–1940.
- Sieradzki J. Cukrzyca i zespół metaboliczny. W: Szczeklik A. (red.). *Choroby wewnętrzne*. Med. Prakt. 2005; 1179–1215.
- Szybiński Z. Polskie wieloośrodkowe badania nad epidemiologią cukrzycy (PWBE) — 1998–2000. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2001; 106: 751–758.
- www.eatlas.idf.org/prevalence (2005 r.).
- The CODE-2 study investigators: the cost of diabetes type 2 in Europe. *Diabetologia* 2002; 45: S1–S28.
- Kinalska I., Niewada M., Głogowski C. i wsp. Koszty cukrzycy typu 2 w Polsce (badanie CODIP). *Diab. Prakt.* 2004; 5: 1–58.
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania z chorym na cukrzycę. *Diab. Dośw. Klin.* 2009; 9: supl. A.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
- Diabetes Care and research in Europe. The St. Vincent Declaration. *Diabetic Med.* 1990; 7: 360.
- Harris M.I. Racial and ethnic differences in health insurance coverage for adults with diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1679–1682.
- Koro C.E., Bowlin S.J., Bourgeois N., Fedder D.O. Glycemic control from 1988 to 2000 among U.S. adults diagnosed with type 2 diabetes: a preliminary report. *Diabetes Care* 2004; 27: 17–20.
- Saydah S.H., Fradkin J., Cowie C.C. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 2004; 291: 335–342.
- DeFronzo R.A. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* 1999; 131: 281–303.
- Nathan D.M. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1342–1349.
- Nathan D.M. Finding new treatments for diabetes — how many, how fast... how good? *Engl. J. Med.* 2007; 356: 437–445.
- Drucker D. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2929–2940.
- McIntyre N., Holdsworth C., Turner D. Intestinal factors in the control of insulin secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1965; 25: 1317–1324.
- Vilboll T., Holst J. Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2004; 47: 357–366.
- Takeda J., Seino Y., Tanaka K. i wsp. Sequence of an intestinal cDNA encoding human gastric inhibitory polypeptide precursor. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1987; 84: 7005–7008.
- Bell G., Sanchez-Pescador R., Laybourn P., Najarian R. Exon duplication and divergence in the human preproglucagon gene. *Nature* 1983; 304: 368–371.
- Orskov C., Wettergren A., Holst J. Biological effects and metabolic rates of glucagon-like peptide 1 (7–36)amide and glucagon-like peptide 1 (7–37)amide in healthy subjects are indistinguishable. *Diabetes* 1993; 42: 658–661.
- Nauck M., Kleine N., Orskov C., Holst J., Willms B., Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glu-

- cagon-like peptide (7–36 amide) in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 1993; 6: 741–744.
27. Orskov C., Rabenhøj J., Wettergren A., Kofod H., Holst J. Tissue and plasma concentrations of amidated and glycine-extended glucagon-like peptide 1 in humans. *Diabetes* 1994; 43: 535–539.
 28. Deacon C., Nauck M., Toft-Nielsen M., Pridal L., Willms B., Holst J. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide 1 are rapidly degraded from NH2-terminus in type 2 diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes* 1995; 44: 1126–1131.
 29. Kieffer T., McIntosh C., Pederson R. Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide 1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase IV. *Endocrinology* 1995; 136: 3585–3596.
 30. Vilsboll T., Agero H., Krarup T., Holst J. Similar elimination rates of glucagon-like peptide 1 in obese type 2 diabetic patients and healthy subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 220–224.
 31. Kolligs F., Fehmann H., Goke R., Goke B. Reduction of the incretin effect in rat by the glucagon-like peptide-1 receptor antagonist exendin (9–39) amide. *Diabetes* 1995; 44: 16–19.
 32. D'aleccio D., Vogel R., Prigeon R. i wsp. Elimination of the action of glucagon-like peptide-1 causes an impairment of glucose tolerance after nutrient ingestion by healthy baboons. *J. Clin. Invest.* 1996; 97: 133–138.
 33. Hopsu-Havu V.K., Glenner G.G. A new dipeptide naphthylamidase hydrolyzing glycyl-prolyl-beta-naphthylamide. *Histochemie* 1966; 7: 197–201.
 34. Lojda Z. Studies on dipeptidyl(amino)peptidase IV (glycyl-proline naphthylamidase). II. Blood vessels. *Histochemistry* 1979; 59: 153–166.
 35. Mentlein R. Dipeptidyl-peptidase IV (CD26) — role in the inactivation of regulatory peptides. *Regul. Pept.* 1999; 85: 9–24.
 36. Gallwitz B. Sitagliptin: profile of a novel DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs Today* 2007; 43: 13–25.
 37. Mest H.J., Mentlein R. Dipeptidyl peptidase inhibitors as new drugs for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 616–620.
 38. Mentlein R., Schiemann F., Ludwig A., Brandt E. Modification of the biological activity of chemokines by dipeptidyl peptidase IV-a side effect in the use of inhibitors? *Adv. Exp. Med. Biol.* 2003; 524: 37–47.
 39. Morimoto C., Schlossman S.F. The structure and function of CD26 in the T-cell immune response. *Immunol. Rev.* 1998; 161: 55–70.
 40. von Bonin A., Hühn J., Fleischer B. Dipeptidyl-peptidase IV/CD26 on T cells: analysis of an alternative T-cell activation pathway. *Immunol. Rev.* 1998; 161: 43–53.
 41. Demuth H., McIntosh C., Pederson R. Type 2 diabetes-therapy with dipeptidyl peptidase IV inhibitors. *Biochim. Biophys. Acta* 2005; 1751: 33–34.
 42. Holst J., Deacon C. Inhibition of the activity of dipeptidyl-peptidase IV as a treatment for type 2 diabetes. *Diabetes* 1998; 47: 1663–1670.
 43. Yan S., Marguet D., Dobers J., Reuter W., Fan H. Deficiency of CD26 results in a change of cytokine and immunoglobulin secretion after stimulation by pokeweed mitogen. *Eur. J. Immunol.* 2003; 33: 1519–1527.
 44. Bergman A.J., Stevens C., Zhou Y. i wsp. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of multiple oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in healthy male volunteers. *Clin. Ther.* 2006; 28: 55–72.
 45. Miller S., St Onge E.L. Sitagliptin: a dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Ann. Pharmacother.* 2006; 40: 1336–1343.
 46. Drucker D., Nauck M. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1696–1705.
 47. Drucker D. The biology of incretin hormones. *Cell. Metab.* 2006; 3: 153–165.
 48. Deacon C. Therapeutic strategies based on glucagon-like peptide 1. *Diabetes* 2004; 53: 2181–2189.
 49. Scott R., Herman G., Zhao P. i wsp. Twelve-week efficacy and tolerability of MK-0431, a dipeptidyl peptidase IV inhibitor in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 10–11.
 50. Hanefeld M., Herman G., Mickel C. i wsp. Effect of MK-0431, a dipeptidyl peptidase IV inhibitor on glycaemic control after 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 287–288.
 51. Ahren B., Gomis R., Standl E. i wsp. Twelve- and 52-weeks efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2874–2880.
 52. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. i wsp. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 2009; 32: 193–203.
 53. Lyseng-Williamson K. Sitagliptin. *Drugs* 2007; 67: 587–597.
 54. Gallwitz B. Review of sitagliptin phosphate: a novel treatment for type 2 diabetes. *Vasc. Health Risk Manag.* 2007; 3: 203–210.
 55. Karasik A., Charbonnel B., Liu J. i wsp. Sitagliptin added to ongoing metformin therapy enhanced glycemic control and beta-cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2006; 55 (supl. 1): A119.
 56. Rosenstock J., Brazg R., Andryuk P.J. i wsp. Addition of sitagliptin to pioglitazone improved glycemic control with neutral weight effect over 24 weeks in inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49 (supl. 1): 26.
 57. Aschner P., Kipnes M.S., Luncford J.K. i wsp. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2632–2637.
 58. Goldstein B.J., Feinglos M.N., Luncford J.K., Johnson J., Williams-Herman D.E. for the Sitagliptin 036 Study Group. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1979–1987.
 59. Nauck M.A., Meininger G., Sheng D., Terranella L., Stein P.P. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diab. Obes. Metab.* 2007; 9: 194–205.
 60. Raz I., Chen Y., Wu M. i wsp. Efficacy and safety of sitagliptin addend to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008; 24: 537–550.
 61. Gallwitz B. Review of sitagliptin phosphate: a novel treatment for type 2 diabetes. *Vasc. Health Risk Manag.* 2007; 3: 203–210.
 62. Lindsay J.R., Duffy N.A., McKillop A.M. i wsp. Inhibition of dipeptidyl-peptidase IV activity by oral metformin in type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 2005; 22: 654–657.
 63. Hermansen K., Kipnes M., Luo E., Fanurik D., Khatami H., Stein P. for the Sitagliptin Study 035 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diab. Obes. Metab.* 2007; 9: 733–745.
 64. Aschner P., Kipnes M., Luncford J. i wsp. Sitagliptin monotherapy improved glycemic control in the fasting and postprandial states and beta-cell function after 24 weeks in patients with type 2 diabetes (T2DM). *Diabetes* 2006; 55 (supl. 1): A462.
 65. www.emea.europa.eu.
 66. Kawalec P., Pilc A. Analiza kosztów powikłań cukrzycy poniesionych przez płatnika w Polsce w 2002 roku. *Diabetologia Praktyczna* 2004; 5: 9–14.
 67. www.aotm.gov.pl.
 68. http://en.wikipedia.org/wiki/List_of_countries_by_GDP.
 69. <http://npb.pl>.
 70. Lasota K., Malczak I., Panasiuk A. i wsp. Sitagliptina w leczeniu cukrzycy typu 2 — analiza ekonomiczna. Raport Oceny Technologii Medycznych przygotowany przez Instytut Acana, Kraków 2007.
 71. Schwarz B. Cost-effectiveness of sitagliptin-based treatment regimens in European patients with type 2 diabetes and haemoglobin A_{1c} above target on metformin monotherapy. *Diab. Obes. Metab.* 2008; 10: 43–55.